

FLUOROALKOXY-SUBSTITUTED BENZAMIDES AND THEIR USE AS CYCLIC NUCLEOTIDE PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS

Publication number: JP8512041 (T)

Publication date: 1996-12-17

Inventor(s):

Applicant(s):

Classification:

- international: A61K31/165; A61K31/166; A61K31/167; A61K31/44; A61P11/00; A61P17/00; A61P37/08; A61P43/00; C07C231/02; C07C235/56; C07D213/75; A61K31/165; A61K31/166; A61K31/167; A61K31/44; A61P11/00; A61P17/00; A61P37/00; A61P43/00; C07C231/00; C07C235/00; C07D213/00; (IPC1-7): A61K31/165; A61K31/44; C07C231/02; C07C235/56; C07D213/75

- European: C07C235/56; C07D213/75

Application number: JP19950503287T 19940702

Priority number(s): CH19930001996 19930702; WO1994EP02169 19940702

Also published as:

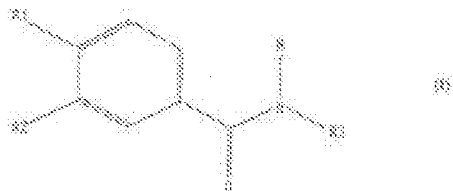
JP3093271 (B2)
WO9501338 (A1)
US5712298 (A)
SK161795 (A3)
SK283263 (B6)

[more >>](#)

Abstract not available for JP 8512041 (T)

Abstract of corresponding document: **WO 9501338 (A1)**

Compounds of formula (I), in which one of the substituents R1 or R2 stands for hydrogen, 1-6C-alkoxy, 3-7C-cycloalkoxy, 3-7C-cycloalkylmethoxy, benzyloxy or totally or partially fluorine-substituted 1-4C-alkoxy, and the other stands for totally or partially fluorine-substituted 1-4C-alkoxy, and R3 stands for phenyl, pyridyl, R31, R32 and R33-substituted phenyl or R34, R35, R36 and R37-substituted pyridyl, in which R31 stands for hydroxy, halogen, cyano, carboxyl, trifluoromethyl, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, 1-4C-alkoxycarbonyl, 1-4C-alkylcarbonyl, 1-4C-alkylcarbonyloxy, amino, mono- or di-1-4C-alkylamino or 1-4C-alkylcarbonylamino; R32 stands for hydrogen, hydroxy, halogen, amino, trifluoromethyl, 1-4C-alkyl or 1-4C-alkoxy; R33 stands for hydrogen, halogen, 1-4C-alkyl or 1-4C-alkoxy; R34 stands for hydroxy, halogen, cyano, carboxyl, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, 1-4C-alkoxycarbonyl or amino; R35 stands for hydrogen, halogen, amino or 1-4C-alkyl; R36 stands for hydrogen or halogen; and R37 stands for hydrogen or halogen. These compounds constitute new effective bronchotherapeutic drugs.



Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平8-512041

(43) 公表日 平成8年(1996)12月17日

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	P I
C 0 7 C 235/56		9547-4H	C 0 7 C 235/56
A 6 1 K 31/165	ABF	9455-4C	A 6 1 K 31/165
31/44	AED	9454-4C	31/44
C 0 7 C 231/02			C 0 7 C 231/02
C 0 7 D 213/75		9164-4C	C 0 7 D 213/75
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 49 頁)			

(21) 出願番号 特願平7-500287
 (86) (22) 出願日 平成6年(1994)7月2日
 (85) 翻訳文提出日 平成7年(1995)12月28日
 (96) 国際出願番号 PCT/EP94/02169
 (87) 国際公開番号 WO95/01338
 (87) 国際公開日 平成7年(1995)1月12日
 (31) 優先権主張番号 1996/93-8
 (32) 優先日 1993年7月2日
 (33) 優先権主張国 スイス (CH)
 (81) 指定国 EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), AU, BG, BY, CA, C N, CZ, FI, HU, JP, KR, LV, NO, NZ, PL, RO, RU, SI, SK, UA, US

(71) 出願人 ビイタ グルデン ロンベルク ヒューミ
 ヲシェ フアブリーク ゲゼルシャフト
 ミット ベシュレンクテル ハフツング
 ドイツ連邦共和国 D-78467 コンスタ
 ンツ ビイターグルデン-シュトラッセ
 2
 (72) 発明者 フロッケルツィ、ディーター
 ドイツ連邦共和国 D-78476 アレンス
 バッハ アッカーヴェーグ 28
 (74) 代理人 弁理士 矢野 敏雄 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 フルオールコキシ置換のベンズアミド及び環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ阻害剤としてのその使用

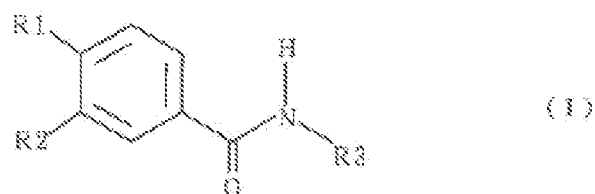
(57) 【要約】

式 (1) [式中、置換基 R1 及び R2 の一方は、水素、C₁~C₄-アルコキシ、C₁~C₄-シクロアルコキシ、C₁~C₄-シクロアルキルメトキシ、ベンジルオキシ又は全部又は部分的に弗素によって置換された C₁~C₄-アルコキシを表わし、かつ他方は、全部又は部分的に弗素によって置換された C₁~C₄-アルコキシを表わし、かつ R3 はフェニル、ピリジル、R31、R32 及び R33 によって置換されたフェニル又は R34、R35、R36 及び R37 によって置換されたピリジルを表わし、この際、R31 は、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、カルボキシル、トリフルオルメチル、C₁~C₄-アルキル、C₁~C₄-アルコキシ、C₁~C₄-アルコキシカルボニル、C₁~C₄-アルキルカルボニル、C₁~C₄-アルキルカルボニルオキシ、アミノ、モノ-又はジ-C₁~C₄-アルキルアミノ又は C₁~C₄-アルキルカルボニルアミノを表わし、R32 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、トリフルオルメチル、C₁~C₄-アルキル又は C₁~C₄-アルコキシを表わし、R33 は、水素、ハロゲン、C₁~C₄-アルキル又は C₁~C₄-ア

ルコキシを表わし、R34 は、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、カルボキシル、C₁~C₄-アルキル、C₁~C₄-アルコキシ、C₁~C₄-アルコキシカルボニル又はアミノを表わし、R35 は、水素、ハロゲン、アミノ又は C₁~C₄-アルキルを表わし、R36 は、水素又はハロゲンを表わしかつ R37 は、水素又はハロゲンを表わす] の化合物は、新規の有効な気管支治療剤である。

【特許請求の範囲】

1. 式中I：



〔式中、

置換基R₁及びR₂の一方は、水素、C₁～C₄－アルコキシ、C₁～C₄－シクロアルコキシ、C₁～C₄－シクロアルキルメトキシ、ベンジルオキシ又は全部又は部分的に弗素によって置換されたC₁～C₄－アルコキシを表わし、かつ他方は、全部又は部分的に弗素によって置換されたC₁～C₄－アルコキシを表わし、かつ

R₃は、フェニル、ピリジル、R₃₁、R₃₂及びR₃₃によって置換されたフェニル又はR₃₄、R₃₅、R₃₆及びR₃₇によって置換されたピリジルを表わし、この際、

R₃₁は、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、カルボキシル、トリフルオルメチル、C₁～C₄－アルキル、C₁～C₄－アルコキシ、C₁～C₄－アルコキシカルボニル、C₁～C₄－アルキルカル

ボニル、C₁～C₄－アルキルカルボニルオキシ、アミノ、モノーまたはジ－C₁～C₄－アルキルアミノ又はC₁～C₄－アルキルカルボニルアミノを表わし、

R₃₂は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、トリフルオルメチル、C₁～C₄－アルキル又はC₁～C₄－アルコキシを表わし、

R₃₃は、水素、ハロゲン、C₁～C₄－アルキル又はC₁～C₄－アルコキシを表わし、

R₃₄は、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、カルボキシル、C₁～C₄－アルキル、C₁～C₄－アルコキシ、C₁～C₄－アルコキシカルボニル又はアミノを表わし、

R₃₅は、水素、ハロゲン、アミノ又はC₁～C₄－アルキルを表わし、

R 3 6 は、水素又はハロゲンを表わし、かつ

R 3 7 は水素又はハロゲンを表わす]

の化合物、この化合物の塩並びにピリジンのN-オキシド及びその塩。

2. 請求項1に記載の、式中、

R 1 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -シクロアルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -シクロアルキルメトキシ、ベンジルオキシ又は全部又は部分的に弗素によって置換された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを表わし、

R 2 は、全部又は部分的に弗素によって置換された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを表わし、かつ

R 3 は、フェニル、ピリジル、R 3 1、R 3 2及びR 3 3によって置換されたフェニル又はR 3 4、R 3 5、R 3 6及びR 3 7によって置換されたピリジルを表わし、この際、

R 3 1 は、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、カルボキシル、トリフルオルメチル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニルオキシ、アミノ、モノ-又はジ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニルアミノを表わし、

R 3 2 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、トリフルオルメチル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを表わし、

R 3 3 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを表わし、

R 3 4 は、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、カルボキシル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル又はアミノを表わし、

R 3 5 は、水素、ハロゲン、アミノ又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルを表わし、

R 3 6 は、水素又はハロゲンを表わし、かつ

R 3 7 は、水素又はハロゲンを表わす

式1の化合物、この化合物の塩並びにピリジンのN-オキシド及びその塩。

3. 請求項1に記載の、式中、

R1は、水素、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルコキシ、 $C_1 \sim C_7$ -シクロアルキルメトキシ。ベンジルオキシ又は全部又は部分的に弗素によって置換された $C_1 \sim C_3$ -アルコキシを表わし、

R2は、全部又は部分的に弗素によって置換されたメトキシを表わし、かつ

R3は、フェニル、ピリジル、R31、R32及びR33によって置換されたフェニル又はR34、R35、R36及びR37によって置換されたピリジルを表わし、この際、

R31は、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、カルボキシル、トリフルオルメチル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニルオキシ、アミノ、モノ-又はジ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニルアミノを表わし、

R32は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ

、トリフルオルメチル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_3$ -アルコキシを表わし、

R33は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_3$ -アルコキシを表わし、

R34は、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、カルボキシル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシカルボニル又はアミノを表わし、

R35は、水素、ハロゲン、アミノ又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルを表わし、

R36は、水素又はハロゲンを表わし、かつ

R37は、水素又はハロゲンを表わす

式1の化合物、この化合物の塩並びにピリジンのN-オキシド及びその塩。

4. 請求項1に記載の、式中、

R1は、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキルメトキシ又

ベンジルオキシを表わし、

R 2 は、全部又は部分的に弗素によって置換された $C_1 \sim C_6$ -アルコキシを表わし、かつ

R 3 は、フェニル、ピリジル、R 3 1、R 3 2 及び R 3 3 によって置換されたフェニル又は R 3 4、R 3 5、R 3 6 及び R 3 7 によって置換されたピリジルを表わし、この際、

R 3 1 は、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、カル

ボキシル、トリフルオルメチル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニルオキシ、アミノ、モノ-又はジ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニルアミノを表わし、

R 3 2 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、トリフルオルメチル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを表わし、

R 3 3 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを表わし、

R 3 4 は、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、カルボキシル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル又はアミノを表わし、

R 3 5 は、水素、ハロゲン、アミノ又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルを表わし、

R 3 6 は、水素又はハロゲンを表わし、かつ

R 3 7 は、水素又はハロゲンを表わす

式 I の化合物、この化合物の塩並びにピリジンの N-オキシド及びその塩。

5. 請求項 1 に記載の、式中、

R 1 は、全部又は部分的に弗素によって置換された $C_1 \sim C_6$ -アルコキシを表わし、

R 2 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキルメトキシ、ベンジルオキシ又は全部又は部分的に弗素によ

って置換された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを表わし、かつ

R 3 は、フェニル、ピリジル、R 3 1、R 3 2 及び R 3 3 によって置換されたフェニル又は R 3 4、R 3 5、R 3 6 及び R 3 7 によって置換されたピリジルを表わし、この際、

R 3 1 は、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、カルボキシル、トリフルオルメチル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニルオキシ、アミノ、モノ-又はジ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニルアミノを表わし、

R 3 2 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、トリフルオルメチル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを表わし、

R 3 3 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを表わし、

R 3 4 は、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、カルボキシル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル又

はアミノを表わし、

R 3 5 は、水素、ハロゲン、アミノ又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルを表わし、

R 3 6 は、水素又はハロゲンを表わし、かつ

R 3 7 は、水素又はハロゲンを表わす

式 I の化合物、この化合物の塩並びにピリジンの N-オキシド及びその塩、

6. 請求項 1 に記載の、式中、

R 1 は、全部又は部分的に弗素によって置換された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを表わし、

R 2 は、 $C_1 \sim C_4$ -シクロアルキルメトキシ又はベンジルオキシを表わし、かつ

R 3 は、フェニル、ピリジル、R 3 1、R 3 2 及び R 3 3 によって置換されたフェニル又は R 3 4、R 3 5、R 3 6 及び R 3 7 によって置換されたピリジルを表わし、この際、

R 3 1 は、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、カルボキシル、トリフルオルメチル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニルオキシ、アミノ、モノー又はジ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニルアミノを表わし、

R 3 2 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ

、トリフルオルメチル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを表わし、

R 3 3 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを表わし、

R 3 4 は、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、カルボキシル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル又はアミノを表わし、

R 3 5 は、水素、ハロゲン、アミノ又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルを表わし、

R 3 6 は、水素又はハロゲンを表わし、かつ

R 3 7 は、水素又はハロゲンを表わす

式 I の化合物、この化合物の塩並びにピリジンの N-オキシド及びその塩、

7. 請求項 1 に記載の、式中、

R 1 は、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_5 \sim C_8$ -シクロアルコキシ、 $C_9 \sim C_{10}$ -シクロアルキルメトキシ、ベンジルオキシ又は全部又は部分的に弗素によって置換された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを表わし、

R 2 は、全部又は部分的に弗素によって置換された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを表わし、かつ

R 3 は、フェニル、ピリジル、R 3 1、R 3 2 及び R 3 3 によって置換されたフェニル又は R 3 4、R 3 5、R 3 6 及び R 3 7 によって置換されたピリジルを表わし、この際、

R 3 1 は、ハロゲン、シアノ、カルボキシル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim$

C_1 -アルコキシ又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニルを表わし、

R 3 2 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを表わし、

R 3 3 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを表わし、

R 3 4 は、ハロゲン又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルを表わし、

R 3 5 は、水素又はハロゲンを表わし、

R 3 6 は、水素又はハロゲンを表わし、かつ

R 3 7 は、水素又はハロゲンを表わす

式 I の化合物、この化合物の塩並びにピリジンのN-オキシド及びその塩。

8. 請求項 1 に記載の、式中、

R 1 は、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -シクロアルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -シクロアルキルメトキシ、ベンジルオキシ又は全部又は部分的に弗素によって置換された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを表わし、

R 2 は、全部又は部分的に弗素によって置換されたメトキシを表わし、かつ

R 3 は、フェニル、ピリジル、R 3 1、R 3 2 及び R 3 3 によって置換されたフェニル又は R 3 4、R 3 5、R 3 6 及び R 3 7 によって置換されたピリジルを表わし、この際、

R 3 1 は、ハロゲン、シアノ、カルボキシル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニルを表わし、

R 3 2 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを表わし、

R 3 3 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを表わし、

R 3 4 は、ハロゲン又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルを表わし、

R 3 5 は、水素又はハロゲンを表わし、

R 3 6 は、水素又はハロゲンを表わし、かつ

R 3 7 は、水素又はハロゲンを表わす

式1の化合物、この化合物の塩並びにピリジンのN-オキシド及びその塩。

9. 請求項1に記載の、式中、

R1は、 $C_1 \sim C_6$ -シクロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -シクロアルキルメトキシ又はベンジルオキシを表わし、

R2は、全部又は部分的に弗素によって置換された $C_1 \sim C_6$ -アルコキシを表わし、かつ

R3は、フェニル、ピリジル、R31、R32及びR33によって置換されたフェニル又はR34、R35、R36及びR37によって置換されたピリジルを表わし、この際、

R31は、ハロゲン、シアノ、カルボキシル、 C_1

$\sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ又は $C_1 \sim C_6$ -アルコキシカルボニルを表わし、

R32は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル又は $C_1 \sim C_6$ -アルコキシを表わし、

R33は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル又は $C_1 \sim C_6$ -アルコキシを表わし、

R34は、ハロゲン又は $C_1 \sim C_6$ -アルキルを表わし、

R35は、水素又はハロゲンを表わし、

R36は、水素又はハロゲンを表わし、かつ

R37は、水素又はハロゲンを表わす

式1の化合物、この化合物の塩並びにピリジンのN-オキシド及びその塩。

10. 請求項1に記載の、式中、

R1は、全部又は部分的に弗素によって置換された $C_1 \sim C_6$ -アルコキシを表わし、

R2は、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -シクロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -シクロアルキルメトキシ、ベンジルオキシ又は全部又は部分的に弗素によって置換された $C_1 \sim C_6$ -アルコキシを表わし、かつ

R3は、フェニル、ピリジル、R31、R32及びR33によって置換された

フェニル又はR 3 4, R 3 5, R 3 6及びR 3 7によって置換されたピリジルを表わし、この際、

R 3 1は、ハロゲン、シアノ、カルボキシル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニルを表わし、

R 3 2は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを表わし、

R 3 3は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを表わし、

R 3 4は、ハロゲン又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルを表わし、

R 3 5は、水素又はハロゲンを表わし、

R 3 6は、水素又はハロゲンを表わし、かつ

R 3 7は、水素又はハロゲンを表わす

式Iの化合物、この化合物の塩並びにピリジンのN-オキシド及びその塩、

II. 請求項Iに記載の、式中、

R 1は、全部又は部分的に弗素によって置換された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを表わし、

R 2は、 $C_6 \sim C_{10}$ -シクロアルキルメトキシ又はベンジルオキシを表わし、かつ

R 3は、フェニル、ピリジル、R 3 1, R 3 2及びR 3 3によって置換されたフェニル又はR 3 4, R 3 5, R 3 6及びR 3 7によって置換されたピリジルを表わし、この際、

R 3 1は、ハロゲン、シアノ、カルボキシル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ又は

$C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニルを表わし、

R 3 2は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを表わし、

R 3 3は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ

を表わし、

R 3 4 は、ハロゲン又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルを表わし、

R 3 5 は、水素又はハロゲンを表わし、

R 3 6 は、水素又はハロゲンを表わし、かつ

R 3 7 は、水素又はハロゲンを表わす、

式 I の化合物、この化合物の塩並びにピリジンの N-オキシド及びその塩。

12. 請求項 1 に記載の、式中、

R 1 は、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_5 \sim C_6$ -シクロアルコキシ、 $C_7 \sim C_{10}$ -シクロアルキルメトキシ、ベンジルオキシ又は全部又は部分的に弗素によって置換された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを表わし、

R 2 は、全部又は部分的に弗素によって置換された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを表わし、かつ

R 3 は、2-ブロムフェニル、2, 6-ジクロル-4-エトキシカルボニルフェニル、2, 6-ジメトキシフェニル、4-シアノ-2-フルオルフェニル、2, 4, 6-トリフルオルフェニル、2-クロル-6-メチルフェニル、2, 6-ジメチルフェニル、2, 6-ジフルオルフェニル、2, 6-

ジクロルフェニル、3, 5-ジクロルピリド-4-イル、3-メチルピリド-2-イル、2-クロルピリド-3-イル、3, 5-ジブロムピリド-2-イル、2, 3, 5, 6-テトラフルオルピリド-4-イル、3-クロル-2, 5, 6-トリフルオルピリド-4-イル、3, 5-ジクロル-2, 6-ジフルオルピリド-4-イル又は 2, 6-ジクロルピリド-3-イルを表わす、

式 I の化合物、この化合物の塩並びにピリジンの N-オキシド及びその塩。

13. 請求項 1 に記載の、式中、

R 1 は、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_5 \sim C_6$ -シクロアルコキシ、 $C_7 \sim C_{10}$ -シクロアルキルメトキシ、ベンジルオキシ又は全部又は部分的に弗素によって置換された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを表わし、

R 2 は、全部又は部分的に弗素によって置換されたメトキシを表わし、かつ

R 3 は、2-ブロムフェニル、2, 6-ジクロル-4-エトキシカルボニルフ

フェニル、2, 6-ジメトキシフェニル、4-シアノ-2-フルオルフェニル、2, 4, 6-トリフルオルフェニル、2-クロル-6-メチルフェニル、2, 6-ジメチルフェニル、2, 6-ジフルオルフェニル、2, 6-ジクロルフェニル、3, 5-ジクロルピリド-4-イル、3-メチルピリド-2-イル、2-ク

ロルピリド-3-イル、3, 5-ジブロムピリド-2-イル、2, 3, 5, 6-テトラフルオルピリド-4-イル、3-クロル-2, 5, 6-トリフルオルピリド-4-イル、3, 5-ジクロル-2, 6-ジフルオルピリド-4-イル又は2, 6-ジクロルピリド-3-イルを表わす、

式1の化合物、この化合物の塩並びにピリジンのN-オキシド及びその塩、

14. 請求項1に記載の、式申

R1は、 $C_1 \sim C_3$ -シクロアルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ -シクロアルキルメトキシ又はベンジルオキシを表わし、

R2は、全部又は部分的に弗素によって置換された $C_1 \sim C_3$ -アルコキシを表わし、かつ

R3は、2-ブロムフェニル、2, 6-ジクロル-4-エトキシカルボニルフェニル、2, 6-ジメトキシフェニル、4-シアノ-2-フルオルフェニル、2, 4, 6-トリフルオルフェニル、2-クロル-6-メチルフェニル、2, 6-ジメチルフェニル、2, 6-ジフルオルフェニル、2, 6-ジクロルフェニル、3, 5-ジクロルピリド-4-イル、3-メチルピリド-2-イル、2-クロルピリド-3-イル、3, 5-ジブロムピリド-2-イル、2, 3, 5, 6-テトラフルオルピリド-4-イル、3-クロル-2, 5, 6-トリ

フルオルピリド-4-イル、3, 5-ジクロル-2, 6-ジフルオルピリド-4-イル又は2, 6-ジクロルピリド-3-イルを表わす、

式1の化合物、この化合物の塩並びにピリジンのN-オキシド及びその塩、

15. 請求項1に記載の、式申、

R1は、全部又は部分的に弗素によって置換された $C_1 \sim C_3$ -アルコキシを表わし、

R²は、C₁～C₆－アルコキシ、C₁～C₆－シクロアルコキシ、C₁～C₆－シクロアルキルメトキシ、ベンジルオキシ又は全部又は部分的に弗素によって置換されたC₁～C₆－アルコキシを表わし、かつ

R³は、2－ブロムフェニル、2，6－ジクロル－4－エトキシカルボニルフェニル、2，6－ジメトキシフェニル、4－シアノ－2－フルオルフェニル、2，4，6－トリフルオルフェニル、2－クロル－6－メチルフェニル、2，6－ジメチルフェニル、2，6－ジフルオルフェニル、2，6－ジクロルフェニル、3，5－ジクロルピリド－4－イル、3－メチルピリド－2－イル、2－クロルピリド－3－イル、3，5－ジブロムピリド－2－イル、2，3，5，6－テトラフルオルピリド－4－イル、3－クロル－2，5，6－トリフルオルピリド－4－イル、3，5－ジクロル－

2，6－ジフルオルピリド－4－イル又は2，6－ジクロルピリド－3－イルを表わす、

式1の化合物、この化合物の塩並びにピリジンのN－オキシド及びその塩。

16. 請求項1に記載の、式中、

R¹は、全部又は部分的に弗素によって置換されたC₁～C₆－アルコキシを表わし、

R²は、C₁～C₆－シクロアルキルメトキシ又はベンジルオキシを表わし、かつ

R³は、2－ブロムフェニル、2，6－ジクロル－4－エトキシカルボニルフェニル、2，6－ジメトキシフェニル、4－シアノ－2－フルオルフェニル、2，4，6－トリフルオルフェニル、2－クロル－6－メチルフェニル、2，6－ジメチルフェニル、2，6－ジフルオルフェニル、2，6－ジクロルフェニル、3，5－ジクロルピリド－4－イル、3－メチルピリド－2－イル、2－クロルピリド－3－イル、3，5－ジブロムピリド－2－イル、2，3，5，6－テトラフルオルピリド－4－イル、3－クロル－2，5，6－トリフルオルピリド－4－イル、3，5－ジクロル－2，6－ジフルオルピリド－4－イル又は2，6－ジクロルピリド－3－イルを表わす、

式1の化合物、この化合物の塩並びにピリジンのN-オキシド及びその塩。

17. 請求項1に記載の、式中、

R 1は、ジフルオルメトキシを表わし、

R 2は、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロブチルメトキシ、ジフルオルメトキシ又は2, 2, 2-トリフルオルエトキシを表わし、かつ

R 3は、2-ブロムフェニル、2, 6-ジクロル-4-エトキシカルボニルフェニル、2, 6-ジメトキシフェニル、4-シアノ-2-フルオルフェニル、2, 4, 6-トリフルオルフェニル、2-クロル-6-メチルフェニル、2, 6-ジメチルフェニル、2, 6-ジフルオルフェニル、2, 6-ジクロルフェニル、3, 5-ジクロルピリド-4-イル、3-メチルピリド-2-イル、2-クロルピリド-3-イル、3, 5-ジブロムピリド-2-イル、2, 3, 5, 6-テトラフルオルピリド-4-イル、3-クロル-2, 5, 6-トリフルオルピリド-4-イル、3, 5-ジクロル-2, 6-ジフルオルピリド-4-イル又は2, 6-ジクロルピリド-3-イルを表わす、

式1の化合物、この化合物の塩並びにピリジンのN-オキシド及びその塩。

18. 請求項1に記載の、式中、

R 1は、ジフルオルメトキシを表わし、

R 2は、メトキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロブチルメトキシ又はジフルオルメトキシを表わし、かつ

R 3は、2-ブロムフェニル、2, 6-ジクロル-4-エトキシカルボニルフェニル、2, 6-ジメトキシフェニル、4-シアノ-2-フルオルフェニル、2, 4, 6-トリフルオルフェニル、2-クロル-6-メチルフェニル、2, 6-ジメチルフェニル、2, 6-ジフルオルフェニル、2, 6-ジクロルフェニル、3, 5-ジクロルピリド-4-イル、3-メチルピリド-2-イル、2-クロルピリド-3-イル、3, 5-ジブロムピリド-2-イル、2, 3, 5, 6-テトラフルオルピリド-4-イル、3-クロル-2, 5, 6-トリフルオルピリド-

4-イル、3, 5-ジクロル-2, 6-ジフルオルピリド-4-イル又は2, 6-ジクロルピリド-3-イルを表わす。

式Iの化合物、この化合物の塩並びにピリジンのN-オキシド及びその塩。

19. 請求項1に記載の、式中、

R1は、メトキシ、n-プロポキシ、n-ブトキシ、シクロプロピルメトキシ又は2, 2, 2-トリフルオルエトキシを表わし、

R2は、ジフルオルメトキシを表わし、かつ

R3は、2-ブロムフェニル、2, 6-ジクロル-

4-エトキシカルボニルフェニル、2, 6-ジメトキシフェニル、4-シアノー-2-フルオルフェニル、2, 4, 6-トリフルオルフェニル、2-クロル-6-メチルフェニル、2, 6-ジメチルフェニル、2, 6-ジフルオルフェニル、2, 6-ジクロルフェニル、3, 5-ジクロルピリド-4-イル、3-メチルピリド-2-イル、2-クロルピリド-3-イル、3, 5-ジブロムピリド-2-イル、2, 3, 5, 6-テトラフルオルピリド-4-イル、3-クロル-2, 5, 6-トリフルオルピリド-4-イル、3, 5-ジクロル-2, 6-ジフルオルピリド-4-イル又は2, 6-ジクロルピリド-3-イルを表わす。

式Iの化合物、この化合物の塩並びにピリジンのN-オキシド及びその塩。

20. 請求項1に記載の、式中、

R1は、ジフルオルメトキシを表わし、

R2は、シクロプロピルメトキシを表わし、かつ

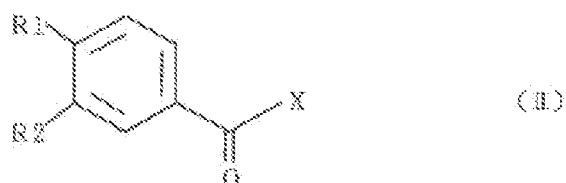
R3は、2-ブロムフェニル、2, 6-ジクロル-4-エトキシカルボニルフェニル、2, 6-ジメトキシフェニル、4-シアノー-2-フルオルフェニル、2, 4, 6-トリフルオルフェニル、2-クロル-6-メチルフェニル、2, 6-ジメチルフェニル、2, 6-ジフルオルフェニル、2, 6-ジクロルフェニル、3, 5-ジクロルピリド-

4-イル、3-メチルピリド-2-イル、2-クロルピリド-3-イル、3, 5-ジブロムピリド-2-イル、2, 3, 5, 6-テトラフルオルピリド-4-イ

ル、3-クロロ-2, 5, 6-トリフルオルピリド-4-イル、3, 5-ジクロロ-2, 6-ジフルオルピリド-4-イル又は2, 6-ジクロルピリド-3-イルを表わす、

式Iの化合物、この化合物の塩並びにピリジンのN-オキシド及びその塩。

21. 請求項1に記載の式I aの化合物及びその塩、並びにピリジンのN-オキシド及びその塩を製造するために、式II:



[式中、R₁及びR₂は、請求項1に挙げたものであり、かつXは適当な離脱基である]の化合物を、アミンR₃-NH₂と反応させ、かつ所望の場合には、引続いて、得られた式Iの化合物をその塩に、かつ/又は得られたピリジンをN-オキシドに、かつ所望の場合には、引続いて、塩に変えること。又は所望の場合には、引続いて、得られた式Iの化合

物の塩を、遊離の化合物に変えることを特徴とする、請求項1に記載の式Iの化合物、ピリジンのN-オキシド及びその塩の製法。

22. 請求項1に記載の、1種又は数種の化合物を含有する薬剤。

23. 病気の治療の際に使用するための、請求項1に記載の化合物。

24. 気道疾患の治療用の薬剤の製造のための、請求項1に記載の化合物の使用。

25. 皮膚病の治療用の薬剤の製造のための、請求項1に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

フルオルアルコキシ置換のベンズア
ミド及び環状ヌクレオチドホスホジ
エステラーゼ阻害剤としてのその使用

発明の適用範囲

本発明は、製薬学的工業において、薬剤の製造のために使用される、新規のフルオルアルコキシ置換のベンズアミドに関するものである。

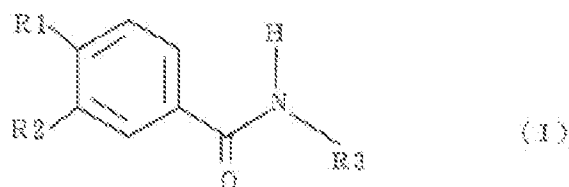
公知の技術背景

国際特許出願WO（世界特許機関）92/12961号明細書に、PDE－抑制特性を有するベンズアミドが記載されている。一国際特許出願WO（世界特許機関）93/25517号明細書に、選択的PDE－IV－抑制剤として、三置換のフェニル誘導体が明らかにされている。一国際特許出願WO（世界特許機関）94/02465号明細書に、c－AMPホスホジエステラーゼ及びTNFの阻害剤が記載されている。

発明の記載

ところで、これより以前に明らかにされた化合物とは特にベンズアミドの3－もしくは4－位でのフルオルアルコキシ置換で異なる。次に詳しく記載されるベンズアミドが、驚異的かつ特に有利な特性を有することが判った。

従って、本発明の目的は、式I：



〔式中、

置換基R1及びR2の一方は、水素、C₁～C₄－アルコキシ、C₃～C₄－シクロアルコキシ、C₂～C₄－シクロアルキルメトキシ、ベンジルオキシ又は全部又は部分的に弗素によって置換されたC₁～C₄－アルコキシを表わし、かつ他方は、全部又は部分的に弗素によって置換されたC₁～C₄－アルコキシを表わしかつ

R 3 は、フェニル、ピリジル、R 3 1、R 3 2 及び R 3 3 によって置換されたフェニル又は R 3 4、R 3 5、R 3 6 及び R 3 7 によって置換されたピリジルを表わし、この際、

R 3 1 は、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、カルボキシル、トリフルオルメチル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニルオキシ、アミノ、モノ-又はジ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニルアミノを表わし、

R 3 2 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、トリフルオルメチル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを表わし、

R 3 3 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを表わし、

R 3 4 は、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、カルボキシル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル又はアミノを表わし、

R 3 5 は、水素、ハロゲン、アミノ又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルを表わし、

R 3 6 は、水素又はハロゲンを表わし、かつ

R 3 7 は、水素又はハロゲンを表わす」の化合物、この化合物の塩及びピリジンの N-オキシド及びその塩である。

本発明の 1 実施態様（実施態様 a）は、式中、

置換基 R 1 及び R 2 の一方は、水素、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキルメトキシ、ベンジルオキシ又は全部又は部分的に弗素によって置換された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを表わし、かつ他方は、全部又は部分的に弗素によって置換された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを表わし、かつ R 3 は、フェニル、ピリジル、R 3 1、R 3 2 及び R 3 3 によって置換されたフェニル又は R 3 4、R 3

5、R 3 6 及び R 3 7 によって置換されたピリジルを表わし、この際、

R 3 1 は、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、カルボキシル、トリフルオルメチル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニルオキシ、アミノ、モノ-又はジ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニルアミノを表わし、

R 3 2 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、トリフルオルメチル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを表わし、

R 3 3 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを表わし、

R 3 4 は、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、カルボキシル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル又はアミノを表わし、

R 3 5 は、水素、ハロゲン、アミノ又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルを表わし、

R 3 6 は、水素又はハロゲンを表わし、かつ

R 3 7 は、水素又はハロゲンを表わす。

式 I の化合物、この化合物の塩並びにピリジンの N-オキシド及びその塩であり、この際、式中 R 1 が全部又は部分的に弗素によって置換された $C_1 \sim C_4$ -アル

コキシを表わし、かつ R 2 が $C_5 \sim C_7$ -シクロアルコキシを表わす化合物は除外されている。

本発明のもう 1 つの実施態様（実施態様 b）は、式中、

R 1 が、全部又は部分的に弗素によって置換された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを表わし、かつ

R 2 が、メトキシを表わすか、又は、

R 1 が、水素、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_5 \sim C_7$ -シクロアルコキシ、 $C_5 \sim C_7$ -シクロアルキルメトキシ、ベンジルオキシ又は全部又は部分的に弗素によって置換された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを表わしかつ

R 2 が、全部又は部分的に弗素によって置換されたメトキシを表わすか、又は

R 1 が、 $C_5 \sim C_7$ -シクロアルコキシ、 $C_5 \sim C_7$ -シクロアルキルメトキシ又はベ

ンジルオキシを表わしかつ

R 2 が、全部又は部分的に弗素によって置換された $C_1 \sim C_6$ -アルコキシを表わすか、又は

R 1 が、全部又は部分的に弗素によって置換された $C_1 \sim C_6$ -アルコキシを表わし、かつ

R 2 が、 $C_1 \sim C_6$ -シクロアルキルメトキシ又はベンジルオキシを表わし、かつ

R 3 が、フェニル、ピリジル、R 3 1、R 3 2 及び R 3 3 によって置換されたフェニル又は R 3 4、R 3 5、R 3 6 及び R 3 7 によって置換されたピリジル

を表わし、この際、

R 3 1 は、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、カルボキシル、トリフルオルメチル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボニルオキシ、アミノ、モノ-又はジ- $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ又は $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボニルアミノを表わし、

R 3 2 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、トリフルオルメチル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_6$ -アルコキシを表わし、

R 3 3 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル又は $C_1 \sim C_6$ -アルコキシを表わし、

R 3 4 は、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、カルボキシル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシカルボニル又はアミノを表わし、

R 3 5 は、水素、ハロゲン、アミノ又は $C_1 \sim C_6$ -アルキルを表わし、

R 3 6 は、水素又はハロゲンを表わし、かつ

R 3 7 は、水素又はハロゲンを表わす、

式 I の化合物、この化合物の塩並びにピリジンの N-オキシド及びその塩である。

$C_1 \sim C_6$ -アルコキシは、酸素原子のほかに、1～6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルキル基

を有する基である。この際、1～6個の炭素原子を有するアルキル基として、例えば、ヘキシルー、イソヘキシルー、(2-メチルペンチルー)、ネオヘキシルー(2, 2-ジメチルブチルー)、ペンチルー、イソペンチルー(3-メチルブチルー)、ネオペンチルー(2, 2-ジメチルプロピルー)、ブチルー、イソブチルー、二級ブチルー、三級ブチルー、プロピルー、イソプロピルー、エチルー及びメチル基が挙げられる。

$C_3 \sim C_6$ -シクロアルコキシは、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ及びシクロヘプチルオキシであり、そのうちシクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ及びシクロペンチルオキシが有利である。

$C_3 \sim C_6$ -シクロアルキルメトキシは、例えば、シクロプロピルメトキシ、シクロブチルメトキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシ及びシクロヘプチルメトキシであり、そのうち、シクロプロピルメトキシ、シクロブチルメトキシ及びシクロペンチルメトキシが有利である。

全部又は部分的に弗素によって置換された $C_1 \sim C_6$ -アルコキシとしては、例えば、1, 2, 2-トリフルオルエトキシ、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオルプロボキシ、ペルフルオルエトキシ及び特に1

, 1, 2, 2-テトラフルオルエトキシ、トリフルオルメトキシ、2, 2, 2-トリフルオルエトキシ及びジフルオルメトキシ基が挙げられる。

本発明の意味におけるハロゲンとは、臭素、塩素及び弗素である。

$C_1 \sim C_4$ -アルキルは、1～4個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルキル基である。例えば、ブチルー、イソブチルー、二級ブチルー、三級ブチルー、プロピルー、イソプロピルー、エチルー及びメチル基が挙げられる。

$C_1 \sim C_6$ -アルコキシは、酸素原子のほかに、前記の $C_1 \sim C_6$ -アルキル基の1つを含有する基である。例えば、メトキシ及びエトキシ基が挙げられる。

$C_1 \sim C_6$ -アルコキシカルボニルは、前記の $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ基の1つがそれに結合しているカルボニル基である。例えば、メトキシカルボニルー(CH_3O-CO-)及びエトキシカルボニル基(CH_3CH_2O-CO-)が挙げられ

る。

$C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニルは、前記の $C_1 \sim C_4$ -アルキル基の1つがそれに結合しているカルボニル基である。例えば、アセチル基 (CH_3CO-) が挙げられる。

$C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニルオキシ基は、酸素原子のほかに、前記の $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニル基の1つを含有する。例えば、アセトキシ基 (CH_3COO-) が挙げられる。

モノ-又はジ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ基として、例えば、メチルアミノ-、ジメチルアミノ-及びジエチルアミノ基が挙げられる。

$C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニルアミノ基として、例えば、アセチルアミド基 ($-NHCOCH_3$) が挙げられる。

模範的な、R 3 1, R 3 2 及び R 3 3 によって置換されたフェニル基として、基2-アセチルフェニル、2-アミノフェニル、2-ブロムフェニル、2-クロルフェニル、2, 3-ジクロルフェニル、2, 4-ジクロルフェニル、4-ジエチルアミノ-2-メチルフェニル、4-ブロム-2-トリフルオルメチルフェニル、2-カルボキシ-5-クロルフェニル、3, 5-ジクロル-2-ヒドロキシフェニル、2-ブロム-4-カルボキシ-5-ヒドロキシフェニル、2, 6-ジクロルフェニル、2, 5-ジクロルフェニル、2, 4, 6-トリクロルフェニル、2, 4, 6-トリフルオルフェニル、2, 6-ジブロムフェニル、2-シアンフェニル、4-シアン-2-フルオルフェニル、2-フルオルフェニル、2, 4-ジフルオルフェニル、2, 6-ジフルオルフェニル、2-クロル-6-フルオルフェニル、2-ヒドロキシフェニル、2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル、2, 4-ジヒドロキシフェニル、2-メトキシフェニル、2, 3-ジメトキシフェニル、2, 4-ジメトキシフェニル、2, 6-ジメトキシフェニル、2-ジメチルアミノフェニル、2-メチルフェニル、2-クロル-6-メチルフェニル、2, 4-ジメチルフェニル、2, 6-ジメチルフェニル、2, 3-ジメチルフェニル、2-メトキシカルボニルフェニル、2-トリフルオルメチルフェニル、

2, 6-ジクロル-4-メトキシフェニル、2, 6-ジクロル-4-ジアニフェニル、2, 6-ジクロル-4-アミノフェニル、2, 6-ジクロル-4-メトキシカルボニルフェニル、4-アセチルアミノ-2, 6-ジクロルフェニル及び2, 6-ジクロル-4-エトキシカルボニルフェニルが挙げられる。

模範的な、R 34, R 35, R 36及びR 37によって置換されたピリジル基として、例えば、基3, 5-ジクロルピリド-4-イル、2, 6-ジアミノピリド-3-イル、4-アミノピリド-3-イル、3-メチルピリド-2-イル、4-メチルピリド-2-イル、5-ヒドロキシピリド-2-イル、4-クロルピリド-3-イル、3-クロルピリド-2-イル、3-クロルピリド-4-イル、2-クロルピリド-3-イル、2, 3, 5, 6-テトラフルオルピリド-4-イル、3, 5-ジクロル-2, 6-ジフルオルピリド-4-イル、3, 5-ジブロムピリド-2-イル、3, 5-ジブロムピリド-4-イル、3, 5-ジクロルピリド-4-イル、2, 6-ジクロルピリド-3-イル、

3, 5-ジメチルピリド-4-イル、3-クロル-2, 5, 6-トリフルオルピリド-4-イル及び2, 3, 5-トリフルオルピリド-4-イルが挙げられる。

塩として、式Iの化合物には（置換に応じて）全ての酸付加塩が、しかし特に塩基との全ての塩が考えられる。特にガレヌス製剤で常用の無機及び有機酸及び塩基の薬物学的に認容性の塩が挙げられる。例えば、工業的規模での本発明による化合物の製造の際に、方法生成物として先ず生成しうる薬物学的に非認容性の塩は、当業者に公知の方法によって、薬物学的に認容性の塩に変えられる。そのようなものとして、一方では、酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、磷酸、硝酸、硫酸、酢酸、クエン酸、D-グルコン酸、安息香酸、2-（4-ヒドロキシベンゾイル）-安息香酸、酪酸、スルホサリチル酸、マレイン酸、ラウリン酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、修酸、酒石酸、エムボン酸（Embonsaeure）、ステアリン酸、トルオールスルホン酸、メタンスルホン酸又は3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸との水溶性及び水に不溶性の酸付加塩が好適であり、この際、酸は塩製造の際に（1-又は多塩基性の酸かどうかに応じて、かつどんな塩が所望であるかに応じて）、等モル又はそれを相違する量比で、使用される。

他方では、殊に塩基との塩も考えられる。塩基性塩の例として、リチウムー、ナトリウムー、カリウムー

、カルシウムー、アルミニウムー、マグネシウムー、チタンー、アンモニウムー、メグルミン (Meglumine) ー又はグアニジニウム (Guanidinium) 塩が挙げられ、この際、この場合にも、塩製造の際には、塩基を等モル又はそれと相違する量比で使用される。

挙げるべき式 I の化合物は、式中、

置換基 R 1 及び R 2 の一方が、C₁～C₄ーアルコキシ、C₃～C₆ーシクロアルコキシ、C₁～C₄ーシクロアルキルメトキシ、ベンジルオキシ又全部又は部分的に弗素によって置換された C₁～C₄ーアルコキシを表わし、かつ他方が全部又は部分的に弗素によって置換された C₁～C₄ーアルコキシを表わし、かつ

R 3 が、フェニル、ピリジル、R 3 1、R 3 2 及び R 3 3 によって置換されたフェニル又は R 3 4、R 3 5、R 3 6 及び R 3 7 によって置換されたピリジルを表わし、この際、

R 3 1 は、ハロゲン、シアノ、カルボキシル、C₁～C₄ーアルキル、C₁～C₄ーアルコキシ又は C₁～C₄ーアルコキシカルボニルを表わし、

R 3 2 は、水素、ハロゲン、C₁～C₄ーアルキル又は C₁～C₄ーアルコキシを表わし、

R 3 3 は、水素、ハロゲン、C₁～C₄ーアルキル又は C₁～C₄ーアルコキシを表わし、

R 3 4 は、ハロゲン又は C₁～C₄ーアルキルを表わし、

R 3 5 は、水素又はハロゲンを表わし、

R 3 6 は、水素又はハロゲンを表わし、かつ

R 3 7 は、水素又はハロゲンを表わすもの、

この化合物の塩並びにピリジンの Nーオキシド及びその塩である。

挙げるべき、実施態様 a の式 I の化合物は、式中、

置換基 R 1 及び R 2 の一方が、C₁～C₄ーアルコキシ、C₃～C₆ーシクロアルコ

キシ、 $C_1 \sim C_4$ -シクロアルキルメトキシ、ベンジルオキシ又は全部又は部分的に弗素によって置換された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを表わし、かつ他方が、全部又は部分的に弗素によって置換された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを表わし、かつ

R 3 が、フェニル、ピリジル、R 3 1、R 3 2 及び R 3 3 によって置換されたフェニル又は R 3 4、R 3 5、R 3 6 及び R 3 7 によって置換されたピリジルを表わし、この際、

R 3 1 は、ハロゲン、シアノ、カルボキシル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニルを表わし、

R 3 2 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを表わし、

R 3 3 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを表わし、

R 3 4 は、ハロゲン又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルを表わ

し、

R 3 5 は、水素又はハロゲンを表わし、

R 3 6 は、水素又はハロゲンを表わし、かつ

R 3 7 は、水素又はハロゲンを表わすもの。

この化合物の塩並びにピリジンのN-オキシド及びその塩であり、この際、式中 R 1 が全て又は部分的に弗素によって置換された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを表わし、かつ R 2 が $C_3 \sim C_6$ -シクロアルコキシを表わす化合物は除外されている。

挙げるべき、実施態様 b の式 I の化合物は、式中、

R 1 が、全部又は部分的に弗素によって置換された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを表わし、かつ

R 2 が、メトキシを表わすか、又は

R 1 が、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキルメトキシ、ベンジルオキシ又は全部又は部分的に弗素によって置換された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシを表わし、かつ

R 2 が、全部又は部分的に弗素によって置換されたメトキシを表わすか、又は

R 1 が、 $C_1 \sim C_6$ —シクロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ —シクロアルキルメトキシ又はベンジルオキシを表わし、かつ

R 2 が、全部又は部分的に弗素によって置換された $C_1 \sim C_6$ —アルコキシを表わすか、又は

R 1 が、全部又は部分的に弗素によって置換された C_1

$\sim C_6$ —アルコキシを表わし、かつ

R 2 が、 $C_1 \sim C_6$ —シクロアルキルメトキシ又はベンジルオキシを表わし、かつ

R 3 が、フェニル、ピリジル、R 3 1、R 3 2 及び R 3 3 によって置換されたフェニル又は R 3 4、R 3 5、R 3 6 及び R 3 7 によって置換されたピリジルを表わし、この際、

R 3 1 は、ハロゲン、シアノ、カルボキシル、 $C_1 \sim C_6$ —アルキル、 $C_1 \sim C_6$ —アルコキシ又は $C_1 \sim C_6$ —アルコキシカルボニルを表わし、

R 3 2 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ —アルキル又は $C_1 \sim C_6$ —アルコキシを表わし、

R 3 3 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ —アルキル又は $C_1 \sim C_6$ —アルコキシを表わし、

R 3 4 は、ハロゲン又は $C_1 \sim C_6$ —アルキルを表わし、

R 3 5 は、水素又はハロゲンを表わし、

R 3 6 は、水素又はハロゲンを表わし、かつ

R 3 7 は、水素又はハロゲンを表わすもの、

この化合物の塩並びにピリジンの N—オキシド及びその塩である。

特に挙げるべき式 I の化合物は、式中、

置換基 R 1 及び R 2 の一方が、 $C_1 \sim C_6$ —アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ —シクロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ —シクロアルキルメトキシ、ベンジルオキシ又は全部又は部

分的に弗素によって置換された $C_1 \sim C_6$ —アルコキシを表わし、かつ他方が、全部又は部分的に弗素によって置換された $C_1 \sim C_6$ —アルコキシを表わし、かつ

R 3 が、2—ブロムフェニル、2、6—ジクロル—4—エトキシカルボニルフェ

ニル、2, 6-ジメトキシフェニル、4-シアノ-2-フルオルフェニル、2, 4, 6-トリフルオルフェニル、2-クロル-6-メチルフェニル、2, 6-ジメチルフェニル、2, 6-ジフルオルフェニル、2, 6-ジクロルフェニル、3, 5-ジクロルピリド-4-イル、3-メチルピリド-2-イル、3-クロルピリド-3-イル、3, 5-ジブロムピリド-2-イル、2, 3, 5, 6-テトラフルオルピリド-4-イル、3-クロル-2, 5, 6-トリフルオルピリド-4-イル、3, 5-ジクロル-2, 6-ジフルオルピリド-4-イル又は2, 6-ジクロルピリド-3-イルを表わす

もの、この化合物の塩並びにピリジンのN-オキシド及びその塩である。

特に挙げるべき、実施態様aの式Iの化合物は、式中、

置換基R₁及びR₂の一方が、C₁~C₄-アルコキシ、C₅~C₈-シクロアルコキシ、C₉~C₁₀-シクロアルキルメトキシ、ベンジルオキシ又は全部又は部

分的に弗素によって置換されたC₁~C₄-アルコキシを表わし、かつ他方が、全部又は部分的に弗素によって置換されたC₁~C₄-アルコキシを表わし、かつR₃が、2-ブロムフェニル、2, 6-ジクロル-4-エトキシカルボニルフェニル、2, 6-ジメトキシフェニル、4-シアノ-2-フルオルフェニル、2, 4, 6-トリフルオルフェニル、2-クロル-6-メチルフェニル、2, 6-ジメチルフェニル、2, 6-ジフルオルフェニル、2, 6-ジクロルフェニル、3, 5-ジクロルピリド-4-イル、3-メチルピリド-2-イル、3-クロルピリド-3-イル、3, 5-ジブロムピリド-2-イル、2, 3, 5, 6-テトラフルオルピリド-4-イル、3-クロル-2, 5, 6-トリフルオルピリド-4-イル、3, 5-ジクロル-2, 6-ジフルオルピリド-4-イル又は2, 6-ジクロルピリド-3-イルを表わすもの、この

化合物の塩並びにピリジンのN-オキシド及びその塩であり、この際、式中R₁が全部又は部分的に弗素によって置換されたC₁~C₄-アルコキシを表わし、かつR₂がC₅~C₈-シクロアルコキシを表わす化合物は除外されている。

特に挙げるべき、実施態様bの式Iの化合物は、式中、

R¹が、全部又は部分的に弗素によって置換されたC₁～C₅－アルコキシを表わし、かつ

R²が、メトキシを表わすか、又は

R¹が、C₁～C₅－アルコキシ、C₃～C₅－シクロアルコキシ、C₃～C₅－シクロアルキルメトキシ、ベンジルオキシ又は全部又は部分的に弗素によって置換されたC₁～C₅－アルコキシを表わし、かつ

R²が、全部又は部分的に弗素によって置換されたメトキシを表わすか、又は

R¹が、C₃～C₅－シクロアルコキシ、C₃～C₅－シクロアルキルメトキシ又はベンジルオキシを表わし、かつ

R²が、全部又は部分的に弗素によって置換されたC₁～C₅－アルコキシを表わすか、又は

R¹が、全部又は部分的に弗素によって置換されたC₁～C₅－アルコキシを表わし、かつ

R²が、C₃～C₅－シクロアルキルメトキシ又はベンジルオキシを表わし、かつ

R³が、2－ブロムフェニル、2，6－ジクロル－4－エトキシカルボニルフェニル、2，6－ジメトキシフェニル、4－シアノ－2－フルオルフェニル、2，4，6－トリフルオルフェニル、2－クロル－6－メチルフェニル、2，6－ジメチルフェニル、2，6－ジフルオルフェニル、2，6－ジクロルフェニル、3，5－ジクロルピリド－4－イル、3－

メチルピリド－2－イル、2－クロルピリド－3－イル、3，5－ジブロムピリド－2－イル、2，3，5，6－テトラフルオルピリド－4－イル、3－クロル－2，5，6－トリフルオルピリド－4－イル、3，5－ジクロル－2，6－ジフルオルピリド－4－イル又は2，6－ジクロルピリド－3－イルを表わすもの、

この化合物の塩並びにピリジンのN－オキシド及びその塩である。

有利な式Iの化合物は、一方では、式中、

R¹が、ジフルオルメトキシを表わし、

R²が、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、シクロペンチル

オキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロブチルメトキシ、ジフルオルメトキシ又は2, 2, 2-トリフルオルエトキシを表わし、かつ

R 3が、2-ブロムフェニル、2, 6-ジクロル-4-エトキシカルボニルフェニル、2, 6-ジメトキシフェニル、4-シアノ-2-フルオルフェニル、2, 4, 6-トリフルオルフェニル、2-クロル-6-メチルフェニル、2, 6-ジメチルフェニル、2, 6-ジフルオルフェニル、2, 6-ジクロルフェニル、3, 5-ジクロルピリド-4-イル、3-メチルピリド-2-イル、2-クロルピリド-3-イル、3, 5-ジブロムピリド-2-イル、2, 3,

5, 6-テトラフルオルピリド-4-イル、3-クロル-2, 5, 6-トリフルオルピリド-4-イル、3, 5-ジクロル-2, 6-ジフルオルピリド-4-イル又は2, 6-ジクロルピリド-3-イルを表わすもの、

この化合物の塩並びにピリジンのN-オキシド及びその塩である。

有利な式Iの化合物は、他方では、式中

R 1が、メトキシ、n-プロポキシ、n-ブトキシ、シクロプロピルメトキシ又は2, 2, 2-トリフルオルエトキシを表わし、

R 2が、ジフルオルメトキシを表わし、かつ

R 3が、2-ブロムフェニル、2, 6-ジクロル-4-エトキシカルボニルフェニル、2, 6-ジメトキシフェニル、4-シアノ-2-フルオルフェニル、2, 4, 6-トリフルオルフェニル、2-クロル-6-メチルフェニル、2, 6-ジメチルフェニル、2, 6-ジフルオルフェニル、2, 6-ジクロルフェニル、3, 5-ジクロルピリド-4-イル、3-メチルピリド-2-イル、2-クロルピリド-3-イル、3, 5-ジブロムピリド-2-イル、2, 3, 5, 6-テトラフルオルピリド-4-イル、3-クロル-2, 5, 6-トリフルオルピリド-4-イル、3, 5-ジクロル-2, 6-ジフルオルピリド-4-イル又は2, 6-ジクロルピリド-3-イル

を表わすもの、

この化合物の塩並びにピリジンのN-オキシド及びその塩である。

有利な実施態様 a の式 I の化合物は、一方では、式中、

R¹ が、ジフルオルメトキシを表わし、

R² が、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロブチルメトキシ、ジフルオルメトキシ又は 2, 2, 2-トリフルオルエトキシを表わし、かつ

R³ が、2-ブロムフェニル、2, 6-ジクロル-4-エトキシカルボニルフェニル、2, 6-ジメトキシフェニル、4-シアノ-2-フルオルフェニル、2, 4, 6-トリフルオルフェニル、2-クロル-6-メチルフェニル、2, 6-ジメチルフェニル、2, 6-ジフルオルフェニル、2, 6-ジクロルフェニル、3, 5-ジクロルピリド-4-イル、3-メチルピリド-2-イル、2-クロルピリド-3-イル、3, 5-ジブロムピリド-2-イル、2, 3, 5, 6-テトラフルオルピリド-4-イル、3-クロル-2, 5, 6-トリフルオルピリド-4-イル、3, 5-ジクロル-2, 6-ジフルオルピリド-4-イル又は 2, 6-ジクロルピリド-3-イルを表わすもの、
この化合物の塩並びにピリジンの N-オキシド及びそ

の塩である。

有利な実施態様 a の式 I の化合物は、他方では、式中、

R¹ が、メトキシ、n-プロポキシ、n-ブトキシ、シクロプロピルメトキシ又は 2, 2, 2-トリフルオルエトキシを表わし、

R² が、ジフルオルメトキシを表わし、かつ

R³ が、2-ブロムフェニル、2, 6-ジクロル-4-エトキシカルボニルフェニル、2, 6-ジメトキシフェニル、4-シアノ-2-フルオルフェニル、2, 4, 6-トリフルオルフェニル、2-クロル-6-メチルフェニル、2, 6-ジメチルフェニル、2, 6-ジフルオルフェニル、2, 6-ジクロルフェニル、3, 5-ジクロルピリド-4-イル、3-メチルピリド-2-イル、2-クロルピリド-3-イル、3, 5-ジブロムピリド-2-イル、2, 3, 5, 6-テトラフルオルピリド-4-イル、3-クロル-2, 5, 6-トリフルオルピリド-4-イル、3, 5-ジクロル-2, 6-ジフルオルピリド-4-イル又は 2, 6-

ジクロルピリド-3-イルを表わすもの、この化合物の塩並びにピリジンのN-オキシド及びその塩である。

有利な実施態様bの式Iの化合物は、一方では、式中、

R¹が、ジフルオルメトキシを表わし、

R²が、メトキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロブチルメトキシ又はジフルオルメトキシを表わし、かつ

R³が、2-ブロムフェニル、2, 6-ジクロル-4-エトキシカルボニルフェニル、2, 6-ジメトキシフェニル、4-シアノ-2-フルオルフェニル、2, 4, 6-トリフルオルフェニル、2-クロル-6-メチルフェニル、2, 6-ジメチルフェニル、2, 6-ジフルオルフェニル、2, 6-ジクロルフェニル、3, 5-ジクロルピリド-4-イル、3-メチルピリド-2-イル、2-クロルピリド-3-イル、3, 5-ジブロムピリド-2-イル、2, 3, 5, 6-テトラフルオルピリド-4-イル、3-クロル-2, 5, 6-トリフルオルピリド-4-イル、3, 5-ジクロル-2, 6-ジフルオルピリド-4-イル又は2, 6-ジクロルピリド-3-イルを表わす

もの、この化合物の塩並びにピリジンのN-オキシド及びその塩である。

有利な実施態様bの式Iの化合物は、他方では、式中、

R¹が、メトキシ、n-プロポキシ、n-ブトキシ、シクロプロピルメトキシ又は2, 2, 2-トリフルオルエトキシを表わし、

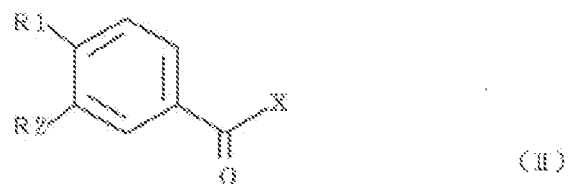
R²が、ジフルオルメトキシを表わし、かつ

R³が、2-ブロムフェニル、2, 6-ジクロル-4-エトキシカルボニルフェニル、2, 6-ジメトキシフェニル、4-シアノ-2-フルオルフェニル、2, 4, 6-トリフルオルフェニル、2-クロル-6-メチルフェニル、2, 6-ジメチルフェニル、2, 6-ジフルオルフェニル、2, 6-ジクロルフェニル、3, 5-ジクロルピリド-4-イル、3-メチルピリド-2-イル、2-クロルピリド-3-イル、3, 5-ジブロムピリド-2-イル、2, 3, 5, 6-テトラフルオルピリド-4-イル、3-クロル-2, 5, 6-トリフルオルピリド-4

—イル、3，5—ジクロル—2，6—ジフルオルピリド—4—イル又は2，6—ジクロルピリド—3—イルを表わすもの、

この化合物の塩並びにピリジンのN—オキシド及びその塩である。

本発明の他の目的は、式Iの化合物及びその塩、並びにピリジンのN—オキシド及びその塩の製法である。この方法は、式II：



〔式中、R1及びR2は、前記のものであり、かつX

は、適当な離脱基である〕の化合物を、アミンR3—NH₂と反応させ、かつ所望の場合には、引続いて、得られた式Iの化合物を、その塩に、かつ／又は得られたピリジンをN—オキシドに、かつ所望の場合には、引続いて、塩に変えるか、又は、所望の場合には、引続いて、得られた式Iの化合物の塩を、遊離化合物に変えることを特徴とする。

いかなる離脱基Xが好適であるかは、当業者は、その専門知識に依って、良く判っている。例えば、適当な式IIの酸ハロゲニド（X＝Cl又はBr）から出発する。その他の点では、反応は例えば、次の例に記載したように、又は当業者に自体周知の方法で（例えば、国際特許出願WO（世界特許機関）92／12961号明細書に記載されているような）行なわれる。

N—酸化は、当業者に同様に周知の方法で、例えば、室温でジクロルメタン中でm—クロルペルオキシド安息香酸を用いて行なわれる。個々の方法実施のためにいかなる反応条件が必要であるかは、当業者は、その専門知識に基づいて良く判っている。

本発明による物質の単離及び精製は、自体公知の方法で、例えば、溶剤を真空中で留去させ、かつ得られた残渣を適当な溶剤から再結晶させるか、又は常用の精製方法の1つ、例えば適当な支持材料のカラムクロマトグラフィーにかけるようにして、行なわれる。

塩は、遊離化合物を適当な溶剤、例えば、所望の酸

もしくは塩基を含有するか、又はそれに所望の酸もしくは塩基が引続いて添加される、塩素化炭化水素、例えば塩化メチレン又はクロロホルム、又は低分子の脂肪族アルコール（エタノール、イソプロパノール）中に溶解させることによって、得られる。塩は、沈殿塩の濾過、再沈殿、非溶剤での沈殿によって、又は溶剤の蒸発によって、得られる。得られた塩を、アルカリ性化によって、もしくは酸性化によって、遊離化合物に変換することができ、これを再び塩に変えることができる。この方法で、薬物学的に非認容性の塩を、薬物学的に認容性の塩に変換することができる。

式IIの化合物及びアミン R_3-NH_2 は公知であるか、又は公知方法で製造され得る。

次の例は、限定することなく、本発明を詳説する。本発明による化合物及び出発化合物は、例中に記載された方法と同様にして製造され得る。

例

最終生成物

1. N-(3, 5-ジクロルピリド-4-イル)-4-ジフルオルメトキシ-3-メトキシベンズアミド

4-ジフルオルメトキシ-3-メトキシ安息香酸 6.0 g を、塩化チオニル 19.6 g と共に、トルオール 40 ml 中で、ガス発生が終了するまで、還流煮沸させる。溶液を真空中で蒸発乾固させ、かつ残渣を無水テ

トラヒドロフラン約 60 ml 中に溶かす。この溶液を、懸濁液（無水テトラヒドロフラン 60 ml 中の 4-アミノ-3, 5-ジクロルピリジン 4.9 g 及び水素化ナトリウム（鉱油中 80 % の） 2.0 g から製造した）中に、攪拌及び 15~20℃ への冷却下に、滴下した。1 時間の攪拌後に、反応混合物を 1 N 塩酸で pH 2 に酸性化し、トルオール/テトラヒドロフラン一相を分離し、かつ水相を更に酢酸エチルで 2 回抽出する。合せた有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び水で洗浄し、硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、かつ真空中蒸発させる。残渣をイソ

プロパノールから結晶させる。融点170℃の表題化合物の収量5.8g(理論値の58.6%)。

次に記載した出発化合物から出発して相応する安息香酸と4-アミノ-3,5-ジクロルピリジン、4-アミノ-3,5-ジクロル-2,6-ジフルオルピリジン、2,6-ジクロルアニリン、2,6-ジメチルアニリン、3-アミノ-2-クロルピリジン、2-アミノ-3,5-ジブロムピリジン、4-アミノ-2,3,5,6-テトラフルオルピリジン、2,4,6-トリフルオルアニリン、2,6-ジクロル-4-エトキシカルボニルアニリン、2,6-ジフルオルアニリン、2-ブロムアニリン、2-クロル-6-メチルアニリン、2-メチルアニリン、4-アミノ-3-クロル-2,5,6-トリフルオルピリジンもしくは2-

アミノ-3-メチルピリジンとの反応によって、例1と同様にして、次に記載した最終生成物を得る：

2. N-(3,5-ジクロルピリド-4-イル)-3,4-ビス-ジフルオルメトキシベンズアミド(融点：134℃)
3. N-(3,5-ジクロルピリド-4-イル)-3-シクロブチルメトキシ-4-ジフルオルメトキシベンズアミド(融点：155℃)
4. N-(3,5-ジクロルピリド-4-イル)-3-シクロペンチルオキシ-4-ジフルオルメトキシベンズアミド(融点：128.5~129℃)
5. N-(3,5-ジクロルピリド-4-イル)-3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオルメトキシベンズアミド(融点：158℃)
6. N-(3,5-ジクロル-2,6-ジフルオルピリド-4-イル)-3-ジフルオルメトキシ-4-ベンズアミド(融点：218℃)
7. N-(2,6-ジクロルフェニル)-3-ジフルオルメトキシ-4-メトキシベンズアミド(融点：164℃)
8. N-(2,6-ジメチルフェニル)-3-ジフルオルメトキシ-4-メトキシベンズアミド(融点：164℃)
9. N-(2-クロルピリド-3-イル)-3-ジフルオルメトキシ-4-メトキシベンズアミド(融点

: 165℃)

10. N- (3, 5-ジブロムピリド-2-イル) -3-ジフルオルメトキシ-4-メトキシベンズアミド (融点143℃)

11. N- (3, 5-ジクロルピリド-4-イル) -3-ジフルオルメトキシ-4-メトキシベンズアミド (融点178℃)

12. N- (3, 5-ジクロルピリド-4-イル) -3-ジフルオルメトキシ-4-プロポキシベンズアミド (融点159℃)

13. N- (3, 5-ジクロルピリド-4-イル) -3-エトキシ-4-ジフルオルメトキシベンズアミド (融点134℃)

14. N- (3, 5-ジクロルピリド-4-イル) -4-ベンジルオキシ-3-ジフルオルメトキシベンズアミド (融点152℃)

15. N- (3, 5-ジクロルピリド-4-イル) -4-ブトキシ-3-ジフルオルメトキシベンズアミド (融点146℃)

16. N- (3, 5-ジクロルピリド-4-イル) -4-シクロプロピルメトキシ-3-ジフルオルメトキシベンズアミド (融点159℃)

17. N- (3, 5-ジクロルピリド-4-イル) -4-ジフルオルメトキシ-3-(1-メチルエトキシ)ベンズアミド (融点99.5℃)

18. N- (3, 5-ジクロルピリド-4-イル) -4-ジフルオルメトキシ-3-(2, 2, 2-トリフルオルエトキシ)ベンズアミド (融点147℃)

19. N- (3, 5-ジクロルピリド-4-イル) -4-ジフルオルメトキシ-3-(2-メチルプロポキシ)ベンズアミド (融点153℃)

20. N- (2, 3, 5, 6-テトラフルオルピリド-4-イル) -4-ジフルオルメトキシ-3-メトキシベンズアミド (融点146℃)

21. N- (2, 4, 6-トリフルオルフェニル) -4-ジフルオルメトキシ-3-メトキシベンズアミド (融点145℃)

22. N- (2, 6-ジクロル-4-エトキシカルボニルフェニル) -4-ジフルオルメトキシ-3-メトキシベンズアミド (融点176℃)

23. N- (2, 6-ジクロルフェニル) -4-ジフルオルメトキシ-3-メトキシ

シベンズアミド (融点186℃)

24. N- (2, 6-ジフルオルフェニル) - 4-ジフルオルメトキシ-3-メトキシベンズアミド (融点139℃)

25. N- (2, 6-ジメチルフェニル) - 4-ジフルオルメトキシ-3-メトキシベンズアミド (融点143℃)

26. N- (2-ブロムフェニル) - 4-ジフルオルメ

トキシ-3-メトキシベンズアミド (融点121℃)

27. N- (2-クロル-6-メチルフェニル) - 4-ジフルオルメトキシ-3-メトキシベンズアミド (融点144℃)

28. N- (2-クロルピリド-3-イル) - 4-ジフルオルメトキシ-3-メトキシベンズアミド (融点137, 5℃)

29. N- (2-メチルフェニル) - 4-ジフルオルメトキシ-3-メトキシベンズアミド (融点125℃)

30. N- (3, 5-ジブロムピリド-2-イル) - 4-ジフルオルメトキシ-3-メトキシベンズアミド (融点141℃)

31. N- (3, 5-ジクロル-2, 6-ジフルオルピリド-4-イル) - 4-ジフルオルメトキシ-3-メトキシベンズアミド (融点174℃)

32. N- (3-クロル-2, 5, 6-トリフルオルピリド-4-イル) - 4-ジフルオルメトキシ-3-メトキシベンズアミド (融点141℃)

33. N- (3-メチルピリド-2-イル) - 4-ジフルオルメトキシ-3-メトキシベンズアミド (融点96℃)

出発化合物

A. 4-ジフルオルメトキシ-3-メトキシ安息香酸

4-ジフルオルメトキシ-3-メトキシベンズアルデヒド10.0g、アミド硫酸6.5g及び氷酢酸50mlの混合物に、水1.5ml中の80%の亜塩素酸ナトリウム7.3gの溶液を、一定の攪拌下で、滴加する。氷水での冷却によって、内部温度を30~35℃で保つ。滴加終了後に、更に1時間攪拌し、かつ引続い

て水で希釈する。生成した4-ジフルオルメトキシ-3-メトキシ安息香酸を吸引濾過し、水で洗浄し、真空中乾燥させかつアセトニトリル/石油エーテル（沸点40°）2/8から結晶させる。収量7.1g；融点170℃。

同様にして、次の安息香酸を得る：

- 3, 4-ビス-ジフルオルメトキシ安息香酸（融点104.5℃）
- 3-シクロブチルメトキシ-4-ジフルオルメトキシ安息香酸（融点132℃）
- 3-シクロペンチルオキシ-4-ジフルオルメトキシ安息香酸（融点125.5℃）
- 3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオルメトキシ安息香酸（融点118～118.5℃）
- 3-エトキシ-4-ジフルオルメトキシ安息香酸（融点157℃）
- 4-ジフルオルメトキシ-3-（1-メチル）エトキシ安息香酸（融点93℃）
- 4-ジフルオルメトキシ-3-（2, 2, 2-トリフ

ルオルエトキシ）安息香酸（融点109℃）

- 3-ジフルオルメトキシ-4-メトキシ安息香酸（融点178℃）
- 3-ジフルオルメトキシ-4-プロポキシ安息香酸（融点148℃）
- 4-ベンジルオキシ-3-ジフルオルメトキシ安息香酸（融点169℃）
- 4-ブトキシ-3-ジフルオルメトキシ安息香酸（融点136℃）
- 4-シクロプロピルメトキシ-3-ジフルオルメトキシ安息香酸（融点150℃）

B. 4-ジフルオルメトキシ-3-メトキシベンズアルデヒド

バニリン200g、ベンジルトリメチルアンモニウムクロリド6.7g、50%の苛性ソーダ溶液31.4g及びジオキサン2lの混合物中に、クロルジフルオルメタンを、強力な攪拌下で、約2時間、導入する。引続いて、混合物を水及び酢酸エチルの間で分配し、有機相を分離し、水相を酢酸エチルと2回十分に攪拌し、合せた有機相を硫酸マグネシウムを介して乾燥させ、かつ真空中で濃縮させる。反応しなかったバニリンの除去のために、油状物を、中性の珪酸ゲルで、トルオールを用いて、クロマトグラフィーにかける。溶離液の蒸発後に、4-ジ

フルオルメトキシ-3-メトキシベンズアルデヒド 2.49 g を油状物として得る。

同様にして、次のベンズアルデヒドを得る：

3-シクロブチルメトキシ-4-ジフルオルメトキシベンズアルデヒド (融点 46℃)

3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオルメトキシベンズアルデヒド (油状物)

4-ジフルオルメトキシ-3-(1-メチル)エトキシベンズアルデヒド (油状物)

4-ジフルオルメトキシ-3-(2, 2, 2-トリフルオルエトキシ)ベンズアルデヒド (油状物)

3, 4-ビス-ジフルオルメトキシベンズアルデヒド (油状物)

3-シクロペンチルオキシ-4-ジフルオルメトキシベンズアルデヒド (油状物)

3-エトキシ-4-ジフルオルメトキシベンズアルデヒド (油状物)

4-ジフルオルメトキシ-3-(2-メチルプロポキシ)ベンズアルデヒド (油状物)

3-ジフルオルメトキシ-4-メトキシベンズアルデヒド (融点 41℃)

3-ジフルオルメトキシ-4-プロポキシベンズアルデヒド (油状物)

4-ベンジルオキシ-3-ジフルオルメトキシベンズアルデヒド (融点 52～52.5℃)

4-ブトキシ-3-ジフルオルメトキシベンズアルデヒド (油状物)

4-シクロプロピルメトキシ-3-ジフルオルメトキシベンズアルデヒド (油状物)

産業上の使用可能性

本発明による化合物は、これを産業上使用可能にする、重要な薬物学的特性を有する。これは、環状-ヌクレオチドホスホジエステラーゼ (PDE) 阻害剤 (

しかもIV型の)として、一方では、気管支治療剤として(その拡張作用に基づく、しかしまたその呼吸数一もしくは呼吸発動上昇作用に基づく、気道閉塞の治療のため)、しかしながら他方では、殊に、例えば気道(喘息一予防)、皮膚、腸、眼及び関節の、特に炎症性の疾病の治療のために好適であり、これは、調停物質、例えば、ヒスタミン、PAF(血小板活性因子)、アラキドン酸一誘導体、例えばロイコトリエン(leukotriene)及びプロスタグランジン、サイトカイン、インターロイキンIL-1~IL-12、アルファ一、ベータ一及びガンマ一インターフェロン、腫瘍壊死因子(TNF)又は酸素一ラジカル及びプロテアーゼによって調停される。この際、本発明による化合物は、僅少な毒性、良好な腸管吸収(高い生体有効性)、大きな治療範囲及び実際の副作用の欠如を特徴とする。

そのPDE一阻害特性に基づき、本発明による化合物は、ヒト一及び獣医学において、治療剤として使用でき、その際これは、例えば次の疾病の治療及び予防

に使用できる：様々の起原発生の急性及び慢性(特に炎症性及びアレルギー誘発の)気道疾病(気管支炎、アレルギー性気管支炎、気管支喘息)；皮膚病(殊に、増殖性、炎症性及びアレルギー性の種類)、例えば、乾癬(尋常性)、毒性及びアレルギー性接触湿疹、アトピー性湿疹、脂漏性湿疹、単純性苔癬、日焼け、生殖肛門域における掻痒症、円形脱毛症、肥大性癬癩、円盤状狼瘡エリテマトーデス、濾胞性及び広汎性膿皮症、内因性及び外因性座瘡、赤癬並びに他の増殖性、炎症性及びアレルギー性皮膚疾病；TNF及びロイコトリエンの過度に高められた放出に起因する疾病、すなわち、例えば、関節炎の連繋群からなる疾病(リウマチ様関節炎、リウマチ様脊椎炎、骨髄関節炎及び他の関節炎症状)、免疫系の疾病(AIDS)、ショックの症候型[敗血症ショック、内毒素ショック、グラム陰性敗血症、毒性ショック一症候群及びARDS(成人呼吸困難症候群)]並びに胃腸域における広汎化炎症(クローン症及び潰瘍性大腸炎)；上気道(咽喉腔、鼻)域及び隣接域(副鼻腔、眼)におけるアレルギー性及び/又は慢性、免疫学的誘発に起因する疾病、例えば、アレルギー性鼻炎/副鼻腔炎、慢性鼻炎/副鼻腔炎、アレルギー性結膜炎並びに鼻ポリープ；しかし又、PDE一阻害物

質によって処理され得る心臓疾患。例えば、心不全、又はPDE-阻害物質の組織弛緩作用に基づいて処理され得る疾病、例えば腎石

と関係する腎臓及び尿管の疼痛。

本発明のもう1つの目的は、前記の疾病の1つを発病しているヒトを含む哺乳動物の治療方法である。この方法は、病気になった哺乳動物に、本発明による化合物の1種又は数種の治療的に有効な、かつ薬物学的に認容性の量を投与することを特徴とする。

本発明の他の目的は、前記の疾病の治療及び／又は予防の際に、本発明による化合物を使用することである。

同様に、本発明は、前記の疾病の治療及び／又は予防のために使用される薬剤の製造のための本発明による化合物の使用に関する。

更に、本発明による化合物の1種又は数種を含有する、前記の疾病の治療及び／又は予防のための薬剤が、本発明の目的である。

薬剤は、自体公知の、当業者に慣用の方法により製造される。薬剤として、本発明による化合物（＝作用物質）は、そのものとして、又は殊に、適当な製薬学的助剤と組合せて、例えば、錠剤、糖衣錠、カプセル剤、坐剤、プラスター、エマルジョン、懸濁液、ゲル又は溶液の形で使用され、この際、作用物質含量は、有利に、0.1～95%である。

所望の薬剤処方物にはどんな助剤が好適であるかは、当業者にはその専門知識に基づいて良く判っている。溶解剤、ゲル化剤、軟膏基剤及び他の作用物質賦形

剤のほかに、例えば、抗酸化剤、分散剤、乳化剤、保存剤、溶解助剤又は滲透促進剤を使用することができる。

また、呼吸系の疾病の治療のために、本発明による化合物は、有利に、吸入投与される。そのために、これは直接粉末として（殊に微細化形で）、又はこれを含有する溶液又は懸濁液の噴霧によって、投与される。調製及び投与形に関しては、例えば欧州特許第163965号明細書における説明が参照される。

皮膚病の治療のために、本発明による化合物の使用は、局所的適用に好適であ

る薬剤形で行なわれる。薬剤の製造のために、本発明による化合物（＝作用物質）を、殊に適当な製薬学的助剤と混合させて、かつ更に適当な薬剤処方物に加工する。好適な薬剤処方物としては、例えば、粉末、エマルジョン、懸濁液、噴霧、油状物、軟膏、脂肪軟膏、クリーム、パスタ、ゲル又は溶液が挙げられる。

本発明による薬剤は、自他公知の方法で製造される。作用物質の配量は、P D E -IV阻害物質に通常の大さの程度で行なわれる。すなわち、皮膚病の治療のための局所的適用形（例えば、軟膏）は、作用物質を、例えば0.1～99%の濃度で含有する。吸入適用のための用量は、通例、0.01～0.5mg/kgである。全身的治疗の際の常用量は、1日当り、0.05～2mgである。

生物学的検査

細胞性水準についてのP D E -IV阻害の検査の際には、炎症細胞の活性化が特に重要である。例として、F M L P（N-ホルミルーメチオニルーロイシルルーフェニルアラニン）誘発の、好中性顆粒球の超酸化物一生成物が挙げられ、これは、ルミノール強化の化学発光として測定され得る（Mc Phail LC, Strum SL, Leone PA及びSozzani S, The neutrophil respiratoryburst mechanism, "Immunology Series" 中、57：47～76, 1992；ed. Coffey RG (Marcel Dekker, Inc., New York—Basel—Hong Kong)）。

化学発光並びにサイトカイン分泌及び炎症細胞の炎症上昇性調停物質、特に好中性及び好酸性顆粒球の分泌を阻害する物質は、P D E -IVを阻害するものである。ホスホジエステラーゼ系のこのイソ酵素は、特に顆粒球中に存在している。その阻止は、細胞内環状A M P一濃度の上昇に結びつき、従って細胞活性化の阻害に結びつく。従って、本発明による物質によるP D E -IV阻害は、炎症過程の抑制のための中心的指標である（Gienbycz MA, Could isoenzyme-selective phosphodiesterase inhibitors render bronchodilatory therapy redundant in the treatment of bronchial asthma?, Biochem pharmacol 43：2041—2051, 1992；Torphy TJ et al., Phosphodiesterase inhibitors：new opportunities for tre-

atment of asthma, Thorax 46: 512—523, 1991; Schudt C et al., Zardaverine: a cyclic AMP PDEIII/IV inhibitor, “New Drugs for Asthma Therapy” 中、379—402, Birkhaeuser Verlag Basel 1991; Schudt C et al., Influence of se-lective phosphodiesterase inhibitors on human neutrophil functions and levels of cAMP and Cal, Naunyn—Schmiedeberg's Arch Pharmacol 344: 682—690, 1991; Nielson CP et al., Effects of selective phosphodiesterase inhibitors on polymorphonuclear leukocyte respiratory burst, J Allergy Clin Immunol 86: 801—808, 1990; Schade et al., The specific typeIII and IV phosphodiesterase inhibitor zardaverine suppress formation of tumor necrosis factor by macrophages, European Journal of Pharmacology 230: 9—14, 1993)。

1. PDE-IV—活性の阻害

方法

活性試験は、Bauer及びSchwabeの方法によって実施され、これは微量滴定プレート上で適応された (Naunyn—Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 311, 193—198, 1980)。この際、最初の段階で、PDE—反応が行なわれる。第2の段階で、生成した5'—ヌクレオチドは、ophiophagus hammon (キン

グコブラ) の蛇毒の5'—ヌクレオチダーゼによって、荷電していないヌクレオシドに分けられる。第3段階で、ヌクレオシドは、イオン交換体カラムで、残留する荷電基質と分離される。カラムを30mM 蟻酸アンモニウム (pH 6.0) 2mlで、直接、最小バイアル中に溶離され、その中に更に、シンチレーター液2mlを計数のために加える。

本発明による化合物について調べられた阻害値は、次の第1表から明らかであり、この中で化合物の番号は例番号に相応する。

第 1 表

P D E IV - 活性の阻害	
化合物	$-\log IC_{50}$
1	8.64
2	8.42
3	8.74
5	9.18

2. 覚醒モルモットのアレルギー反応による、呼吸困難及び気道腔への血管からの前炎症（免疫能力）細胞の移動の影響

アレルギー炎症反応の影響下で、免疫能力血液細胞（白血球）が気道腔中に現われる。この病的移動は、自体、持続し、すなわち慢性的変化となり得て、かつ慢性的気道閉鎖（喘息）の、しかしまた、アレルギー性鼻炎及び／又は結膜炎の病理機構として、重要な役割を果たす。薬剤による移動の阻害は、重要な治療的

原則であり、かつ抗アレルギーもしくは抗炎症性作用のための尺度である。

呼吸及び細胞移動へのアレルギー反応の急性影響の測定のために使用された動物実験方法自体は、実際に、P.A.Hutson et al. (Am.Rev.Respir.Dis., 137、548、1988) 及びJ.P.Tarayre et al. (J.Par-macol.Meth., 23、13、1990) 並びにR.Beume et al. (Atenw.Lungenkrkh., 11、324、1985) の記載に従う。

一定のモルモット集団を、腹腔内で、オバルブミン ($20 \mu\text{g} + \text{Al}(\text{OH})_3$ 、 20mg) に対して感作させる。14日間後に、動物を実験する。

— 1時間 処置経口

0時間 アレルギー反応の誘発、呼吸困難の発作までの胸周計による潜伏時間の測定、非発作＝防御作用。

+ 1時間 処置経口

+ 24時間 麻酔及び気管支肺胸洗浄：総細胞数の測定。洗浄液中の鑑別—細胞像の計数、洗浄液の細胞の無い上澄液中の蛋白質含量の測定。

対象として、感作動物の1採取見本ずつ用いる：プラセボ処置+偽誘発又は
プラセボ処置+誘発。

例1の化合物（＝化合物1）、30ミクロン/kg経口、はこの実験構成（関係）
）のパラメーターに、次のように作用する：

	プラセボ + 偽誘発	プラセボ + 誘発	化合物1 + 誘発
N, そのうち	15	13	14
防衛された	15	2	8

	総白血球 ($\times 10^3 / 10 \text{ ml}$)		
中 間	2.2(1)	9.8(4.5)	2.5(1.1)
最小 - 最大	1.1 - 3.8	1.0 - 21.4	1.5 - 4.2

	好中性顆粒球 ($\times 10^3 / 10 \text{ ml}$)		
中 間	0.04(1)	0.44(11)	0.0(0)
最小 - 最大	0.01 - 0.1	0.01 - 1.1	0.0 - 0.08

	好酸性顆粒球 ($\times 10^3 / 10 \text{ ml}$)		
中 間	0.8(1)	5.8(7.3)	1.2(1.5)
最小 - 最大	0.4 - 1.8	0.3 - 14.5	0.6 - 2.5

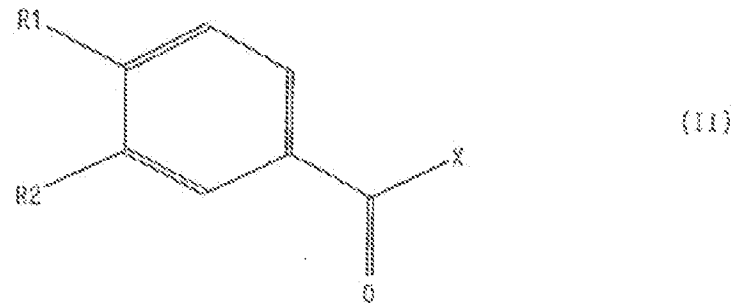
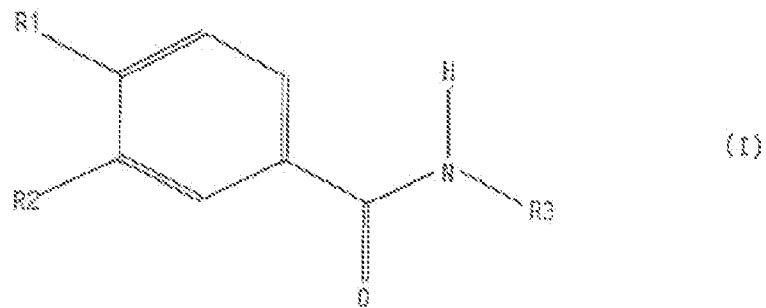
	マクロファージ ($\times 10^3 / 10 \text{ ml}$)		
中 間	1.5(1)	3.2(2.1)	1.2(0.8)
最小 - 最大	0.8 - 2.3	0.7 - 6.2	0.9 - 2.3

	蛋白質含量 ($\text{mg} / 10 \text{ ml}$)		
中 間	3.7(1)	8.8(2.4)	4.1(1.1)
最小 - 最大	2.3 - 4.9	3.4 - 22.0	2.5 - 11.0

どの動物も偽誘発に反応せず、2匹の動物は、オパールブミンでの誘発にも拘らず、呼吸困難を発作せず＝自発防御、物質下で8匹の動物が反応しない＝防御。

誘発、すなわち、アレルギー反応の発生は、大きな分散を伴う場合でも、細胞及び蛋白質の移動 (Durchtritt) を高める。化合物 1 はこの移動を、基本値 (プラセボ+偽誘発) まで抑制する。

【図 1】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 94/02169

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D213/75 A61K31/44 C07C235/56 A61K31/165

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. PRIORS SEARCHED

Abstracts documented searches (classification system followed by classification symbols)

IPC 8 C07D C07C

Documents not searched other than abstracts documented to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,D 120 352 (BASF AG) 3 October 1984 see table page 12-26, e.g. examples 86, 88, 98, 106, 109, 112, 127, ...	1-3, 5
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 98, no. 23, 6 June 1983, Columbus, Ohio, US; abstract no. 197713n, Y. A. FIALKOV ET AL. 'Difluoromethoxy derivatives of benzoic acid and benzaldehyde' page 603 ; see abstract and RN 85684-63-5, 85684-60-2 & UKR. KHIM. ZH., vol.40, no.2, 1983 pages 187 - 189	1-3

☒ Further documents are listed in the embodiments of item C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"B" earlier document but published on or after the international filing date

"C" document which may have double or priority claims or which is cited to establish the publication date of another document or other special reason (as specified)

"D" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"E" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"F" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken into account with one or more other such documents, such combinations being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 December 1994

Date of mailing of the international search report

~ 6. 12. 94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patentamt 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Te. 31 651 991 63,
Fax: (+ 31-70) 340-3018

Authorized officer

Saufert, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 94/02169

C. Classifying DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of documents, with indications, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO,A,92 12961 (RHONE-POULENC RORER) 5 August 1992 cited in the application see page 3, line 52 - page 4, line 12; claims; examples 5,6 -----	1-25
Y	EP,A,0 510 562 (BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH) 28 October 1992 see page 2, line 16 - line 36; examples 2,4,6-8, page 7 see page 2, line 52 - page 3, line 6 -----	1-25
A	EP,A,0 163 965 (BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH) 11 December 1985 see page 9, line 1 - line 25; claims; examples -----	1-25
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 58, no. 9, 28 April 1963, Columbus, Ohio, US; abstract no. 8944b/c, H. MANN 'Fluorine-containing perhaloalkyl aryl ethers' see abstract and RN 1648-15-3 1542-78-5 & SER., vol.96, 1963 pages 49 - 55 -----	1
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 108, no. 15, 11 April 1988, Columbus, Ohio, US; abstract no. 131583p, S. KAZUMASA ET AL. 'Preparation of n-pyridyl-4-(benzyloxy)benzamides as cardiotonics' page 733; see abstract & JP,A,62 158 253 (KIRIN BREWERY CO.) -----	1-23
P,X	WO,A,93 25517 (CELLTECH) 23 December 1993 cited in the application see page 3, line 12 - line 30; claims 1,17,18 -----	1,22-24
P,X	WO,A,94 02465 (G. FENTON ET AL.) 3 February 1994 cited in the application see pages 19-22, compounds CF, DG, DQ, DR, DS, DT, DU, DV, DY; claims -----	1,5,6, 10,11, 15,17, 22-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/EP 94/02169

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0120352	03-10-84	DE-A- 3308239	13-09-84
		CA-A- 1214780	02-12-86
WO-A-9212961	06-08-92	AU-A- 1188192	27-08-92
		CZ-A- 9301528	13-04-94
		EP-A- 0497564	05-08-92
		EP-A- 0569414	18-11-93
		HU-A- 54942	28-03-94
		JP-T- 8504782	02-06-94
		NZ-A- 241427	25-08-94
EP-A-0510562	28-10-92	AU-A- 1574892	21-12-92
		WO-A- 9219602	12-11-92
		EP-A- 0581806	09-02-94
		JP-T- 6506674	28-07-94
EP-A-0163965	11-12-85	AU-B- 578947	10-11-88
		AU-A- 4177586	14-11-85
		CA-A- 1245681	29-11-88
		IE-B- 58033	18-06-93
		JP-B- 6002750	12-01-94
		JP-A- 60246375	06-12-85
		US-A- 4665074	12-05-87
JP-A-62158253	14-07-87	NONE	
WO-A-9325517	23-12-93	AU-B- 4347083	04-01-94
		CA-A- 2114114	23-12-93
		EP-A- 0607373	27-07-94
		US-A- 5340827	23-08-94
WO-A-9402455	03-02-94	AU-B- 4717693	14-02-94

フロントページの続き

- (72)発明者 グテラー、ペアテ
ドイツ連邦共和国 D-78476 アレンス
バッハ アレンスバッセヤー シュトラ
ーセ 6ペー
- (72)発明者 ハッツェルマン、アルミン
ドイツ連邦共和国 D-78467 コンスタ
ンツ アルター ヴァル 3
- (72)発明者 シュート、クリスティアン
ドイツ連邦共和国 D-78464 コンスタ
ンツ ホーエネックシュトラーセ 102
- (72)発明者 ベウメ、ロルフ
ドイツ連邦共和国 D-78465 コンスタ
ンツ ボールシュトラーセ 13
- (72)発明者 キリアン、ウルリヒ
ドイツ連邦共和国 D-78479 ライヒェ
ナウ アム タッハスベルク 18
- (72)発明者 ヴォルフ、ホルスト ペー、オー、
ドイツ連邦共和国 D-78476 アレンス
バッハ イム タール 17